Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Professor Dr. med. M. Baur)

Beitrag zum Problem der Haemolyse:

Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch bestimmte Pharmaka.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Helmut Jung
Medizinalpraktikant aus Siegen.

Marburg 1933
Buchdruckerei Hch. Kilber Nachf.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 2. III. 1933.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. med. O. Geßner
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Baur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Inhalts-Uebersicht:

I. Einleitung.

II. Experimenteller Teil.

A. Methodik.

B. Versuche.

1. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch fluoreszierende u. lumineszierende Pharmaka.
2. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch lumineszierende, nicht fluoreszierende Pharmaka.
3. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch nicht fluoreszierende und nicht lumineszierende Pharmaka.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

IV. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

O. Geßner [1]) beobachtete bei seinen Untersuchungen mit Rivanol an Salamanderlarven und isolierten Froschherzen eine wesentliche Steigerung der Toxizität des Rivanols bei gleichzeitiger Einwirkung von Licht. Er führte diese Steigerung auf die Fluoreszenzeigenschaft des Rivanols zurück, wie solche Einflüsse von anderen fluoreszierenden Stoffen (Eosin, Haematoporphyrin) bereits bekannt waren (Pick und Amsler [2]). Diese Beobachtung war der Ausgangspunkt für meine Untersuchungen; denn es schien lohnend, die Wirkung des Rivanols an überlebenden Einzelzellen und zwar an roten Blutkörperchen festzustellen und zu sehen, ob vielleicht eine Toxizitätssteigerung des Rivanols durch Licht an roten Blutkörperchen bei der Haemolyse (Saponinhaemolyse) festzustellen sei.

Bei der Saponinhaemolyse, die R. Kobert [3]) zuerst beobachtete, sind vor allem folgende Punkte zu berücksichtigen:

a) Die verschiedenen Saponinarten wirken verschieden stark auf die Erythrocyten im Sinne der Haemolyse. (Kofler [4]).

b) Die Temperatur ist von Einfluß auf die Haemolyse. (Rywosch [5]).

c) Das Blutserum verzögert den Haemolyseeintritt. (Cucco [6]).

d) Altes Blut ist weniger widerstandsfähig als frisches, desgleichen Blut, das kurze Zeit auf 55° C. erwärmt wurde. (Jarisch) [7]).

Da die Untersuchungen mit einer sehr großen Reihe verschiedener Pharmaka durchgeführt wurden, erscheint es mir angebracht, die benutzten Pharmaka zur Erleichterung der Uebersicht anschießend alphabetisch aufzuführen. Die

hinter den Stoffen in Klammern erwähnten Ziffern verweisen auf die Seitenzahlen, wo die Untersuchungen mit dem betreffenden Pharmakon zu finden sind.

Übersicht über die untersuchten Pharmaka.

1. Acedicon (19, 20, 28)
2. Acidum tannicum (19,22,23,24,28)
3. Acoin (7, 12, 13, 28)
4. Aesculin (7, 12, 13, 28)
5. Alypin (19, 20, 28)
6. Arecolin. hydrobromicum (19, 20, 28)
7. Avertin (19, 22, 23, 28)
8. Berberin. sulfuricum (15, 28)
9. Brucin. nitricum (15, 28)
10. Chinidin. sulfuricum (7, 8, 10, 11, 12, 28)
11. Chinin. hydrochloricum (7, 8, 10, 11, 28)
12. Cinchonin. sulfuricum (7, 13, 29)
13. Cocain. hydrochloricum (19, 20, 29)
14. Codein. phosphoricum (15, 17, 18, ,25 26, 27, 29)
15. Coffeinum purissimum (19, 20, 22, 29)
16. Coniin. hydrobromicum (19, 20, 29)
17. Dicodid. bitartaricum (19, 29)
18. Dilaudid (Knoll) (15, 29)
19. Emetin. hydrochloricum (7,12,29)
20. Eosin gelb (D.A.B. 6) (7, 12, 13 29)
21. Eukain (15, 18, 29)
22. Fluoreszein (7, 12, 29)
23. Gelseminum hydrochloricum (19, 29)
24. Guanidinum carbonicum (19, 29)
25. Harnstoff (19, 23, 24, 25, 26, 27, 29)
26. Heroinum hydrochloricum (15, 29)
27. Hydrastin. hydrochloricum (7, 12, 14, 29)
28. Hydrastinin. hydrochloricum (7, 12, 29)
29. Kalium arsenicosum (19, 22, 23, 29)
30. Kupfersulfat (19, 22, 23, 29)
31. Larocain (Roche) (19, 20, 30)
32. Morphinum hydrochloricum (19, 30)
33. α-ß-Naphtho-2. 3-Diphenyl-1. 2. 3-triazoliumchlorid (7, 12, 13, 30)
34. Narcein. hydrochloricum (15, 18, 30)
35. Narcotin. sulfuricum (15, 17, 30)
36. Nicotin. purum (15, 30)
37. Novokain. hydrochloricum (19, 20, 30)
38. Panthesin (S. F. 147) (19, 20, 30)
39. Pantocain. hydrochloricum (19, 21, 30)
40. Papaverin. hydrochloricum (15, 26, 27, 30)
41. Paracodin. bitartaricum (19, 30)
42. Percain. hydrochloricum (15, 16, 30)
43. Pilocarpin. hydrochloricum (19, 21, 22, 30)
44. Psikain (19, 21, 30)
45. Rivanol (7, 8, 9, 10, 11, 12, 30)
46. Scoparin (Merck) (15, 17, 18, 30)

47. Spartein. sulfuricum (19, 31)
48. Stovain. hydrochloricum (19, 21, 31)
49. Strychninum nitricum (19, 31)
50. Stypticin (7, 31)
51. Subcutin (15, 31)
52. Sympatol (19, 21, 31)
53. Synthalin (19, 21, 22, 31)
54. Synthalin-B (15, 16, 31)
55. Thebain. hydrochloricum (19, 31)
56. Theobromin (19, 31)
57. Trypaflavin (D. A. B. 6. neutr.) (7, 8, 9, 10, 11, 13, 31)
58. Yohimbin. hydrochloricum (15, 17, 18, 31)

II. Experimenteller Teil.

A. Methodik. Für meine Versuche wählte ich defibriniertes Rinderblut, weil es stets leicht zu beschaffen war. Zu je 10 ccm jeder mit 0,9%igem Kochsalz angesetzten Pharmakonlösung gab ich 0,1 ccm defibriniertes Blut. Ich stellte mir die Konzentrationen der betreffenden Pharmaka her, nahm davon 10 ccm und gab hierzu 0,1 ccm defibriniertes Rinderblut, das stets genau mit der gleichen Pipette abgemessen wurde; außerdem achtete ich streng darauf, daß vor dem Pipettieren das Blut aufgeschüttelt und so für eine gleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen Sorge getragen wurde. Das angesetzte Gemisch schüttelte ich sofort um u. stellte es darauf in ein Wasserbad von 37° C. Zuerst wurde beobachtet, ob das betreffende Pharmakon selbst über eine haemolytische Wirksamkeit verfügt oder nicht. Dann prüfte ich die Wirkung des gleichen Pharmakon auf die Saponinhaemolyse.

Um eine stets gleiche und möglichst fehlerfreie Versuchsanordnung zu gewährleisten, nahm ich je 5 ccm einer Lösung des Saponinum purissimum „Merck" 1:15000, das für jeden Versuchstag in einer Gesamtmenge angesetzt wurde, und fügte je 5 ccm der zu prüfenden Pharmakonlösung in fallenden Konzentrationen zu.

Zur Vermeidung von Unterschieden in der Konzentration durch technische Fehler wurden zum Abmessen der Saponin- wie auch der Pharmakonstammlösungen

immer nur die für jedes Pharmakon gleichen 5 ccm-Vollpipetten benutzt und auf sorgfältiges Pipettieren und schnelles Durchmischen geachtet.

Ich verwendete als Lösungsmittel immer eine 0,9 %ige Kochsalzlösung, um der Isotonie zu genügen. Ringerlösungen, insbesondere solche mit Bikarbonatzusatz wurden absichtlich vermieden, weil eine Reihe der zu prüfenden Pharmaka alkaliempfindlich waren und deshalb in der Lösung ausfielen.

Ging ich von der Vorstellung aus, daß gewisse Pharmaka die Saponinhaemolyse beschleunigen, so mußte ich eine Saponinkonzentration wählen, die einerseits die Haemolyse möglichst spät eintreten ließ, die andererseits mir aber auch die Möglichkeit des genauen Ablesens gab. Es ist sehr schwer, makroskopisch den völligen Eintritt der Haemolyse zu bestimmen, wenn sich die Haemolyse über mehrere Stunden hinzieht. Gerade hierdurch scheinen sich viele widersprechende Angaben in der Literatur über die Zeit des Haemolyseeintritts zu ergeben. Zur Beseitigung dieser Fehlerquelle erwies sich mir nach einer Reihe von Vorversuchen eine Saponinkonzentration von 1:30000 am geeignetsten, denn der Haemolysebeginn zeigte sich hierbei in allen Versuchen frühstens nach 9—12 Stunden; die völlige Haemolyse trat oft erst nach 18—22 Stunden ein. Der frühstens nach 9—12 Stunden eintretende Haemolysebeginn ist besonders günstig, da dieser Zeitpunkt bei den Pharmaka, die die Saponinhaemolyse fördern, wesentlich früher eintritt und daher genauere Bestimmungen der Haemolyse zuläßt. Saponinlösungen von noch geringeren Konzentrationen anzuwenden, empfiehlt sich nicht, da ein Ablesen nach etwa 24 oder gar 48 Std. völlig unbrauchbar ist, zumal bisweilen Rinderblut in 0,9%iger Kochsalzlösung nach 1—2 Tagen Zeichen von Spontanhaemolyse bietet.

Nur in den Fällen, wo zwei Pharmaka zu gleicher

Zeit geprüft wurden, zeigte sich am zweckmäßigsten eine Saponinendkonzentration von 1:20 000; dies galt auch für die Pharmaka, die einen hemmenden Einfluß auf die Saponinhaemolyse ausübten.

Die Einheitssaponinkonzentration 1:30 000 wurde so hergestellt, daß jeweils gleiche Teile (je 5 ccm) der erwähnten Saponinstammlösung 1:15 000 und der Pharmakonlösung gemischt wurden, wodurch sich die Saponinkonzentration 1:30 000 und die Hälfte derjenigen Pharmakonkonzentration ergab, die zur Mischung benutzt wurde.

Alle Angaben über Konzentrationen beziehen sich daher sowohl für das Saponin wie für die benutzten Pharmaka nur auf die Endkonzentration, die durch das Mischen der Saponinstammlösung mit der des jeweiligen Pharmakon entstanden.

In der Einleitung wurden die Punkte erwähnt, die bei Haemolyseversuchen von Bedeutung sind. Die sich daraus ergebenden Fehlermöglichkeiten wurden dadurch ausgeschaltet, daß

a) immer das gleiche Saponin und zwar das Quillajasaponin in Gestalt von Saponinum purissimum „Merck" verwendet wurde.

b-c) in allen Versuchsreihen stets Kontrollen mit Saponin allein mitliefen und außerdem zur Kontrolle des Blutes selbst stets Blutproben ohne Saponin und ohne andere Pharmaka mit angesetzt wurden.

Danach erschien es mir angebracht, jede Versuchsreihe aus folgenden Einzelversuchen zusammenzustellen:

1. Blutkontrolle (nur Kochsalzlösung)
2. mehrere Saponinkontrollen (nur Saponin)
3. das zu prüfende Pharmakon allein
4. Pharmakon + Saponin

In solchen Fällen, wo jede einzelne Versuchsreihe die Prüfung der Wirkung zweier Pharmaka gleichzeitig auf

die Saponinhaemolyse umfaßte, kamen folgende Ansätze in Betracht:

a) Blutkontrolle
b) Saponinkontrolle
c) Pharmakon x allein
d) Pharmakon y allein
e) Pharmakon x mit Saponin
f) Pharmakon y mit Saponin
g) Pharmakon x + Pharmakon y + Saponin

Um festzustellen, ob die Toxizität der fluoreszierenden bzw. lumineszierenden Pharmaka bei Einwirkung von Licht gesteigert würde, ließ ich zu gleicher Zeit 2 vollkommen gleich angesetzte Versuchsreihen laufen, von denen die eine im Tageslicht, die andere im Dunkelzimmer geprüft wurde; bei dieser „Dunkelreihe" wurde beim Ablesen vorübergehend für möglichst kurze Zeit ein rotes Licht benutzt.

Die Fluoreszenz der zu untersuchenden Pharmaka wurde im Dunkelzimmer mit einer Spaltlampe (Bogenlicht), die Lumineszenz mit der Analysen-Quarzlampe (Hanau) geprüft.

Die Stärke der Fluoreszenz und Lumineszenz der Pharmaka ist natürlich abhängig vom Grade der Konzentration. Deshalb werden in der Tabelle auf S. 7 die jeweiligen Verdünungen angegeben, bei denen die Pharmaka von mir auf Fluoreszenz und Lumineszenz geprüft wurden; im übrigen wurde bei denjenigen Pharmaka, die in mittleren Konzentrationen keine Fluoreszenz oder Lumineszenz ergaben, die Konzentration bis zur Grenze der Löslichkeit gesteigert. Erst dann wurde das Fehlen der Fluoreszenz, bzw. Lumineszenz angenommen, wenn auch diese hohen Konzentrationen bei der Untersuchung keine Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzerscheinungen aufwiesen.

B. Versuche: Im ganzen stellte ich 2472 Einzelversuche in 189 Versuchsreihen an. Bis auf einige später nachgeholte Ergänzungsversuche wurden die Untersuchungen in den Monaten Oktober 1931 bis März 1932 ausgeführt.

1. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka.

Ausgehend von der Tatsache, daß das Rivanol nach den Untersuchungen von O. Geßner [1]) durch seine Fluoreszenzeigenschaften für die schädliche Wirkung gewisser Lichtstrahlen sensibilisiert, prüfte ich zunächst, ob auch für die roten Blutzellen eine sensibilisierende Wirkung durch fluoreszierende Pharmaka in Frage käme.

Die von mir untersuchten fluoreszierenden Pharmaka, welche gleichzeitig sämtlich lumineszierten, waren:

Pharmakon	Konzentration	Fluoreszenz	Lumineszenz
1. Acoin	1 : 500	grün	gelblich-grün
2. Aeskulin	1 : 1000	stark tiefblau	stark blau
3. Chinidin. sulfuric.	1 : 1000	schwach blau	stark blau
4. Chinin. hydrochlor.	1 : 200	blau	stark blau
5. Cinchonin. sulfuric.	1 : 1000	schwach blau	blau
6. Emetin. hydrochlor.	1 : 100	schwach, aber deutlich blau	stark hellblau
7. Eosin gelb (D. A. B. 6.)	1 : 1000	stark grün	grün-gelb
8. Fluorescein	1 : 1000	stark grün	grün
9. Hydrastin. hydrochlor.	1 : 500	blau	stark hellblau
10. Hydrastinin	1 : 500	stark blau	sehr stark hellblau
11. Rivanol	1 : 1000	stark grün	stark grün
12. Stypticin	1 : 500	schwach grün-gelb	deutlich grün-gelb
13. α-ß-Naphtho-2. 3-Diphenyl-1.2. 3-triazolium-chlorid	1 : 1000	sehr stark blau-grün	meergrün
14. Trypaflavin neutr.	1 : 1000	stark grün	grün

Diese Zusammenstellung gestattet einen Einblick in die Stärke der Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzerscheinungen bei den betreffenden Pharmaka, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß wegen der verschiedenen Löslichkeit nicht immer die gleichen Konzentrationen geprüft werden konnten.

Ein Auszug der im Licht und im Dunkel gleichartig und gleichzeitig angestellten Versuche mit den genannten Substanzen findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1

Feststellung der haemolytischen Wirksamkeit fluoreszierender und lumineszierender Pharmaka mit und ohne Gegenwart von Licht. (Ohne Saponin).

1	2	3	4
Pharmakon	Versuch im Licht	Versuch im Dunkeln	Blutkontrolle
Rivanol:			
1:2000	H — 9 h	H — 9 h	H — 24 h
Trypaflavin:			
1: 400	H + 82'	H + 74'	H — 24 h
1:1000	H + 119'	H + 103'	
Chinin. hydrochlor.:			
1:100	H + 9'	H + 9'	H — 24 h
1:250	H + 32'	H + 32'	
Chinidin. sulfuricum:			
1:200	H + 58'	H + 53'	H — 24 h

Anmerkung: H + = Haemolyse
H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—4 = Zeit in Minuten (') bzw. Stunden (h).

Aus Tabelle 1 ergibt sich zunächst, daß nicht alle fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka haemo-

lytisch wirkten; so bewirkte Rivanol selbst in der hohen Konzentration von 1:2000 keine Haemolyse innerhalb 9 Stunden. Noch höhere Konzentrationen von Rivanol (z. B. 1:1000) führten zur Ausflockung der Eiweißsubstanzen der Blutkörperchen. Das dem Rivanol verwandte Trypaflavin dagegen wirkte deutlich haemolytisch, und ebenso verhielten sich alle daraufhin geprüften Alkaloide, die in diese Gruppe der fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka gehörten.

Als Hauptergebnis der in Tabelle 1 zusammengestellten Versuche ist die Feststellung anzusehen, daß die untersuchten Pharmaka im Licht wie im Dunkeln keine Wirkungsunterschiede aufwiesen. Es ergaben sich somit keine Anhaltspunkte für eine Sensibilisierung der Erythrocyten für schädigende Lichteinflüsse durch die fluoreszierenden bzw. lumineszierenden Pharmaka. Dies gilt natürlich nur für die Erscheinung der Haemolyse, während es offen bleiben muß, ob nicht in anderer Weise doch eine Sensibilisierung oder sonst irgend eine Schädigung bewirkt wurde.

Diese letzte Vermutung brachte mich dazu, die Versuche derart zu wiederholen, daß ich die betreffenden Pharmaka im Licht und im Dunkeln zusammen mit einer unterschwelligen Saponinkonzentration (1:30000) auf die roten Blutkörperchen einwirken ließ: Tabelle 2 (s. S. 10).

Aus der Tabelle 2 ergibt sich mit großer Deutlichkeit, daß ein Wirkungsunterschied zwischen den Versuchen im Licht und im Dunkeln sicher nicht vorhanden ist. Man kann demnach annehmen, daß durch die Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzeigenschaften der Pharmaka auch dann keine Sensibilisierung für schädliche Lichtwirkungen zustande kommt, wenn die roten Blutkörperchen überdies einer zweiten Schädigung, und zwar durch das Saponin, ausgesetzt sind. Aus diesem Grunde verzichtete ich bei allen folgenden Versuchen mit fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka auf die Prüfung des Lichtein-

flusses und ließ daher stets die Dunkelversuche ausfallen. Die Tabelle 2 zeigt aber das überraschende Ergebnis,

Tabelle 2.

Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka mit und ohne Gegenwart von Licht.

1.	2. *)	3.		4.	5.
Pharmakon	Pharmakon ohne Saponin	Pharmakon zusammen mit Saponin 1 : 30 000 I. im Licht	Pharmakon zusammen mit Saponin 1 : 30 000 II. i. Dunkeln	Saponinkontrolle	Blutkontrolle
Rivanol:					
1 : 2 000	H — 9 h	H + 18'	H + 22'	H — 12 h	H — 24 h
1 : 10 000	H — „	H + 61'	H + 60'		
1 : 20 000	H — „	H + 90'	H + 85'		
1 : 100 000	H — „	H + 240'	H + 240'		
Trypaflavin					
1 : 400	H + 78'	H + 48'	H + 48'	H — 14 h	H — 24 h
1 : 1 000	H + 111'	H + 48'	H + 74'		
1 : 2 000	H — 24 h	H + 180'	H + 180'		
1 : 4 000	H — 24 h	H + 240'	H + 210'		
Chininum hydrochloricum:					
1 : 1 000	H — 29 h	H + 20'	H + 15'	H — 12 h	H — 24 h
1 : 2 000	H — „	H + 42'	H + 43'		
1 : 5 000	H — „	H + 99'	H + 110'		
1 : 10 000	H — „	H + 7 h	H + 7 h		
Chinidinum sulfuricum:					
1 : 200	H + 56'	H + 13'	H + 11'	H — 12 h	H — 24 h
1 : 500	H + 7 h 15'	H + 13'	H + 11'		
1 : 2 000	H — 24 h	H + 58'	H + 53'		

Anmerkung: H + = Haemolyse H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten ('), bzw. Zeit in Stunden (h).

*) Da die Werte für die Pharmaka (s. Tabelle 1) im Licht und im Dunkeln praktisch übereinstimmen, wird hier nur ein Wert angegeben.

daß nicht nur die haemolytische Wirkung der an sich haemolysierenden Pharmaka (z. B. Trypaflavin, Chinin, Chinidin), sondern auch die der nichthaemolysierenden Pharmaka (z. B. Rivanol) sich mit der an sich unterschwelligen Saponinwirkung derart potenzierte, daß in allen Fällen eine bedeutende Förderung der Haemolyse eintrat.

Bei der Beurteilung der Tabelle 2 ist vor allem zu beachten, daß die gewählte Saponinkonzentration 1:30000 selbst in 9—12 Stunden nicht zur Haemolyse führte, und daß die Zeit bis zum Haemolyseeintritt bei Einwirkung der fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka allein ganz bedeutend länger war, als bei den Versuchen mit den Pharmaka-Saponin-Gemischen. Am auffallendsten waren die Ergebnisse beim Rivanol, das für sich allein selbst in der Konzentration 1:2000 innerhalb 9 Stunden ebenso wenig zur Haemolyse führte wie die gewählte Saponinkonzentration 1:30000, während die gleichen Konzentrationen beider Pharmaka bei gleichzeitiger Einwirkung innerhalb rund 20 Minuten zur vollständigen Haemolyse führten. Selbst Rivanol 1:100000 bedingte zusammen mit der unterschwelligen Saponinkonzentration noch vollständige Haemolyse.

Die auffallenden Ergebnisse der eben geschilderten Versuche veranlaßten mich, möglichst viele fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka in gleicher Weise zu prüfen, wie dies mit Rivanol, Trypaflavin, Chinin, Chinidin (s. Tabelle 2) bereits geschehen war, jedoch aus dem auf Seite 10 genannten Grunde ohne Berücksichtigung des Lichteinflusses. Alle jetzt folgenden Versuche mit Ausnahme der in Tabelle 4 zusammengestellten Untersuchungen mit nur lumineszierenden Stoffen sind daher nur in einer Reihe, und zwar der Einfachheit halber bei Tageslicht ausgeführt worden.

Tabelle 3 (s. S. 13).

Aus Tabelle 3 ergibt sich einerseits, daß Pharmaka mit sehr starker Fluoreszenz wie das Eosin praktisch keinen Einfluß auf die Saponinhaemolyse ausübten, während alle übrigen fluoreszierenden u. lumineszierenden Pharmaka trotz ihrer chemischen Verschiedenheit einen gleichartigen Einfluß auf die Saponinhaemolyse bewirkten, derart, daß sie selbst in solchen Konzentrationen, die für sich nicht haemolytisch wirkten, zusammen mit der unterschwelligen Saponinkonzentration noch zur Haemolyse führten, und zwar in vielen Fällen auffallend schnell.

Wie dies bei der Erklärung der Tabelle 2 für Rivanol bereits beschrieben wurde, fand ich auch bei dem α-ß-Naphtho-2. 3-Diphenyl-1. 2. 3-triazoliumchlorid von Krollpfeiffer,*) daß dieses Pharmakon, trotzdem es selbst in der Konzentration 1:2000 in 22 h nicht haemolysierte, mit Saponin 1:30000 zusammen noch Haemolyse in etwa 5 Stunden bedingte. Allerdings ist hierbei noch zu berücksichtigen, daß das Triazoliumsalz im Gegensatz zu Rivanol in höheren Konzentrationen (von 1:250 ab) selbst haemolytische Wirksamkeit aufwies, wenn auch in bescheidenem Umfang. (Haemolyseeintritt erst nach 5 Std.)

Aus der Tabelle 3 kann weiter abgeleitet werden, daß, wenn überhaupt eine Beziehung zwischen Fluoreszenzeigenschaft und Steigerung der Saponinhaemolyse vorhanden ist, diese keineswegs dem Grade der Fluoreszenzeigenschaft parallel geht, weil einerseits Pharmaka mit sehr starker Fluoreszenz wie das Eosin und das in der Tabelle 3 nicht erwähnte Fluoreszein keinen oder einen nur sehr geringen Einfluß zeigten, während andere weniger stark fluoreszierende Pharmaka (z. B. Acoin, Aeskulin, Chinidin, Emetin, Hydrastin, Hydrastinin) außerordentlich wirksam waren.

*) Herr Professor Krollpfeiffer stellte mir dies Triazoliumsalz in liebenswürdiger Weise zur Verfügung, für das ich auch an dieser Stelle meinen Dank sage.

Tabelle 3.

Weitere Ergebnisse der Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch fluoreszierende u. lumineszierende Pharmaka.

1.	2.	3.	4.	5.
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin-kontrolle	Blut-kontrolle
Eosin:				
1: 100	H + 16 h	H + 12 h	H + 15 h	H — 24 h
1: 500	H + 16 h	H + 14 h		
1:1 000	H — 16 h	H — 16 h		
Aeskulin:				
1: 100	H + 190 '	H + 17 '	H + 12 h	H — 24 h
1: 500	H — 24 h	H + 29 '		
1:1 000	H — 24 h	H + 104 '		
Trypaflavin:				
1: 500	H + 120 '	H + 46 '	H — 12 h	H — 24 h
1:1 000	H — 28 h	H + 57 '		
1:2 000	H — 28 h	H + 340 '		
1:4 000	H — 28 h	H + 400 '		
α-ß-Naphtho-2. 3-Diphenyl-1.2. 3.-triazolium-chlorid				
1:2 000	H — 22 h	H + 5 h 20'	H — 22 h	H — 24 h
1:4 000	H — 22 h	H + 7 h		
1:5 000	H — 22 h	H + 22 h		
Cinchonin. sulfuricum:				
1: 2 000	H — 29 h	H + 40'	H — 12 h	H — 24 h
1: 4 000	H — 29 h	H + 93'		
1: 10 000	H — 29 h	H + 220'		
Acoin:				
1:1 000	H + 7 h 30'	H + 15'	H — 12 h	H — 24 h
1:2 000	H — 24 h	H + 37'		

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse, Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten ('), bzw. Stunden (h).

(Fortsetzung von Tabelle 3).

1.	2.	3.	4.	5.
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin-kontrolle	Blut-kontrolle
Hydrastin hydrochloric:				
1 : 1 000	H — 24 h	H + 25'	H — 12 h	H — 24 h
1 : 2 000	H — „	H + 58'		
1 : 4 000	H — „	H + 202'		

Anmerkung: H + = Haemolyse H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten (')
bzw. Zeit in Stunden (h).

2. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch lumineszierende, nicht fluoreszierende Pharmaka.

Da sich in den Versuchen des vorigen Abschnittes gezeigt hatte, daß Pharmaka, die eine nicht sehr starke Fluoreszenz, aber eine erhebliche Lumineszenz aufwiesen, bedeutend stärker wirkten als solche mit starker Fluoreszenz, schien es mir angebracht, dem etwaigen Einfluß der Lumineszenz allein nachzugehen. Hierzu mußten Pharmaka gewählt werden, welche keine Fluoreszenz, sondern nur Lumineszenz aufwiesen. Als solche wurden gefunden:

Pharmakon	Konzentration	Lumineszenz
1. Berberin. sulfuric.	1 : 10 000	schwach grün
2. Brucin. nitric.	1 : 1 000	deutlich blau-grün
3. Codein. phosphoric.	1 : 500	schwach grün
4. Dilaudid (Knoll)	1 : 500	schwach grün
5. Eucain	1 : 500	deutlich blau-grün
6. Heroin. hydrochlor.	1 : 500	deutlich blau-grün
7. Narceinum hydrochloric.	1 : 500	schwach blau
8. Narcotin. sulfuric.	1 : 1 000	blau-grün
9. Nicotin. pur.	1 : 1 000	deutlich blau
10. Papaverin. hydrochloric.	1 : 500	schwach gelb
11. Percain	1 : 500	sehr stark blau-violett
12. Scoparin (Merck).	1 : 1 000	schwach grün
13. Subcutin	1 : 500	schwach blau-grün
14. Synthalin B.	1 : 500	deutlich violett
15. Yohimbin. hydrochlor.	1 : 500	stark blau

Obwohl sich bei den Versuchen mit gleichzeitig fluoreszierenden und lumineszierenden Substanzen kein Einfluß des Lichtes gezeigt hatte, wurde der Sicherheit halber doch eine Reihe von Versuchen mit nur lumineszierenden Pharmaka im Licht und im Dunkeln angesetzt. (s. Tabelle 4).

Tabelle 4 (s. S. 16).

Aus der Tabelle 4 ergibt sich zunächst, daß auch bei den nur lumineszierenden Substanzen eine Sensibilisierung der Erythrocyten für schädigende Lichtwirkungen nicht zu ermitteln war. Da die haemolysesteigernde Wirkung

Tabelle 4.

Feststellung der haemolytischen Wirksamkeit lumineszierender, nicht fluoreszierender Pharmaka mit und ohne Gegenwart von Licht.

1	2		3		4	5
Pharmakon	Versuch ohne Saponin		Versuch mit Saponin		Saponinkontr.	Blutkontr.
	Licht	Dunkel	Licht	Dunkel		
Perkain:						
1 : 2000	H+ 3h	H+ 3h	H+ 8'	H+ 8'	H— 21h	H+ 28h
1 : 4000	H— 8h	H— 8h	H+ 11'	H+ 12'		
1 : 10000	H— 8h	H— 8h	H+115'	H+103'		
1 : 14000	H— 8h	H— 8h	H+132'	H+136'		
1 : 20000	H— 8h	H— 8h	H+ 3h	H+ 3h		
Synthalin-B.:						
1 : 1000	H+120'	H+120'	H+ 4'	H+ 4'	H— 14h	H+ 24h
1 : 2000	H+ 11h	H+ 11h	H+ 6'	H+ 7'		
1 : 4000	H— 24h	H— 24h	H+ 9'	H+ 9'		
1 : 10000	H— 24h	H— 24h	H+ 27'	H+ 27'		
1 : 20000	H— 24h	H— 24h	H+ 64'	H+ 67'		

Anmerkung: H + = Haemolyse H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten ('), bzw. Zeit in Stunden (h).

beim Synthalin-B. stärker als beim Perkain war, während umgekehrt Perkain bedeutend stärkere Lumineszenz als Synthalin-B. aufwies, kann ein Einfluß der Lumineszenz an sich — unter denselben Einschränkungen wie bei der Fluoreszenz (s. S. 14) — abgelehnt werden.

Aus der Tabelle 4 geht aber ferner hervor, daß die untersuchten, nur lumineszierenden Substanzen die Saponin-Haemolyse außerordentlich zu verstärken vermochten und daß auch sie in an sich nicht haemolytisch wirksamen Konzentrationen zusammen mit einer unterschwelligen Saponinkonzentration innerhalb kurzer Frist zur vollständigen Haemolyse führten.

Ich führte deswegen auch hier die weiteren Versuche mit lumineszierenden, nicht fluoreszierenden Pharmaka ohne Berücksichtigung des Lichteinflusses aus und zwar wie bei den fluoreszierenden Substanzen aus praktischen Gründen im zerstreuten Tageslicht.

Aus der Zahl der weiterhin geprüften lumineszierenden, nicht fluoreszierenden Pharmaka habe ich in der folgenden Tabelle 5 noch 5 Beispiele zusammengestellt.

Tabelle 5. (s. S. 18).

Aus der Tabelle 5, in der die Pharmaka nach der Stärke der Lumineszenzerscheinung von oben nach unten geordnet sind, ergibt sich, daß alle geprüften Pharmaka die Saponin-Haemolyse stark beschleunigten, und daß sie auch in an sich nicht haemolytischen Konzentrationen zusammen mit der unterschwelligen Saponinkonzentration 1 : 30 000 in zum Teil auffallend kurzer Zeit zur vollständigen Haemolyse führten. Aber auch hier läßt sich eine Parallelität zwischen Stärke der Lumineszenz u. haemolysefördernder Wirksamkeit nicht erkennen, da z. B. das am stärksten lumineszierende Pharmakon, das Yohimbin, die Saponinhaemolyse in bedeutend geringerem Maße fördert als das nur schwach lumineszierende Narkotin und Codein.

Betrachtet man die chemische Natur der untersuchten Pharmaka, so ergibt sich, daß nicht nur die zumeist benutzten Alkaloide, sonder auch Bitterstoffe wie das Scoparin, in gleicher Richtung wirksam waren.

3. Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch nicht fluoreszierende und nicht lumineszierende Pharmaka.

Da sich in den Abschnitten 1 und 2 gezeigt hatte, daß die Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzeigenschaft der untersuchten Pharmaka nicht für die fast durchweg erhebliche, teilweise sogar außerordentlich starke haemolysefördernde Wirkung verantwortlich gemacht werden kann,

Tabelle 5.

Beeinflussung der Saponinhaemolyse durch lumineszierende, nicht fluoreszierende Pharmaka.

1	2	3	4	5
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin-kontrolle	Blut-kontrolle
Yohimbin:				
1:1000	H + 16 h	H + 3 h	H — 24 h	H — 24 h
1:2000	H — 24 h	H + 6 h		
ß-Eukain:				
1: 100	H + 64 '	H + 15 '	H — 24 h	H — 24 h
1: 500	H — 4 h	H + 37 '		
1:1000	H — 26 h	H + 49 '		
Codein. phosphoric:				
1:1000	H — 15 h	H + 90 '	H — 15 h	H — 24 h
1:2000	H — 15 h	H + 195 '		
1:4000	H — 15 h	H + 6 h		
Narcein:				
1:1000	H + 18 '	H + 6 '	H — 12 h	H — 24 h
1:2000	H + 18 h	H + 21 '		
1:4000	H — 24 h	H + 6 h		
Scoparin:				
1: 2000	H — 26 h	H + 8 h 30'	H — 15 h	H — 24 h
1: 4000	H — 26 h	H + 9 h 45'		
1:10000	H — 26 h	H + 13 h		

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse
Zahlen in den Spalten 2—5 = Zeit in Minuten ('), bzw. Stunden (h).

schien es mir angebracht, nun auch eine größere Reihe nicht fluoreszierender und nicht lumineszierender Pharmaka zu prüfen. In erster Linie wählte ich hierzu Alkaloide deswegen, weil auch unter den fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka die meisten zur Gruppe der Alkaloide gehörten. Die benutzten nicht fluoreszierenden

und nicht lumineszierenden Alkaloide werden im folgenden aufgezählt:

1. Acedicon
2. Alypin
3. Arecolin. hydrobromicum
4. Cocain. hydrochloricum
5. Coffeinum purissimum
6. Coniinum hydrobromicum
7. Dicodidum bitartaricum
8. Gelseminum hydrochlor.
9. Guanidinum carbonicum
10. Larocain (Roche)
11. Morphinum hydrochlor.
12. Novokainum hydrochlor.
13. Panthesin (S. F. 147)
14. Pantokainum hydrochlor.
15. Paracodinum bitartaricum
16. Pilocarpinum hydrochlor.
17. Psikain
18. Sparteinum sulfuricum
19. Stovainum hydrochlor.
20. Strychninum nitricum
21. Sympatol
22. Synthalin
23. Thebainum hydrochlor.
24. Theobromin.

Weiterhin zog ich aber auch nichtalkaloidische Substanzen, die chemisch und pharmakologisch den verschiedensten Gruppen angehörten, zu meinen Versuchen heran. Diese Substanzen sind:

1. Acidum tannicum
2. Avertin
3. Harnstoff
4. Kalium arsenicosum
5. Kupfersulfat

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen mit nicht fluoreszierenden und nicht lumineszierenden Alkaloiden finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6. (s. S. 20).

Aus der Tabelle 6 ergibt sich, daß alle Alkaloide, mit Ausnahme des Coffeins, das im folgenden eine besondere Beachtung verdient, qualitativ denselben fördernden Einfluß auf die Saponin-Haemolyse ausüben, wie dies bei den fluoreszierenden und lumineszierenden Alkaloiden bereits festgestellt worden war. In quantitativer Hinsicht ergeben sich bei Betrachtung der Tabelle 6 zum Teil ganz erhebliche Unterschiede, deren Extreme etwa durch das Novokain einerseits und durch das Synthalin andererseits dargestellt werden. Novokain hatte von allen untersuchten Lokalanaesthetika sowohl für sich allein die geringste

Tabelle 6.

Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch nicht fluoreszierende und nicht lumineszierende Pharmaka.
(a. Alkaloide).

1	2	3	4	5
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin-kontrolle	Blut-kontrolle
Acedicon:				
1 : 100	H + 18^h	H + 95 '	H + 18^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 95 '		
Alypin:				
1 : 100	H + 11^h	H + 13 '	H + 16^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 74 '		
Arecolin:				
1 : 100	H — 24^h	H + 63 '	H — 12^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 5^h		
Cocain:				
1 : 100	H — 10^h	H + 85 '	H — 10^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 3^h		
Coffein:				
1 : 100	H — 24^h	H — 32^h	H + 15^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 24^h		
Coniin:				
1 : 100	H + 21^h	H + 75 '	H — 10^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 4^h		
Larokain:				
1 : 100	H + 6^h	H + 46 '	H — 16^h	H — 24^h
1 : 500	H — 24^h	H + 95 '		
Novokain:				
1 : 100	H — 24^h	H + 18^h	H + 18^h	H — 24^h
Panthesin:				
1 : 100	H + 32 '	H + 5 '	H — 12^h	H — 24^h
1 : 500	H + 10^h	H + 12 '		

(Fortsetzung der Tabelle 6).

1	2	3	4	5
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin-kontrolle	Blut-kontrolle
Pantokain:				
1:1000	H + 7 h	H + 13 '	H — 20 h	H — 24 h
1:2000	H — 20 h	H + 32 '		
Pilocarpin:				
1: 100	H + 8 h 50'	H + 9 '	H + 18 h	H — 24 h
1: 500	H + 24 h	H + 14 '		
Psikain:				
1:1000	H + 20 '	H + 9 '	H — 10 h	H — 24 h
1:4000	H — 24 h	H + 83 '		
Stovain:				
1: 100	H + 26 '	H + 6 '	H + 15 h	H — 24 h
1: 500	H — 16 h	H + 10 '		
Sympatol:				
1: 100	H + 24 h	H + 20 '	H + 18 h	H — 24 h
1: 500	H — 24 h	H + 150 '		
Synthalin:				
1: 100	H + 26 '	H + 1 '	H — 12 h	H — 24 h
1:1000	H — 24 h	H + 8 '		

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse, Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten ('), bzw. Zeit in Stunden (h).

haemolytische Wirksamkeit als auch die geringste Förderung der Saponinhaemolyse aufzuweisen, während Synthalin mit einer an sich erheblichen haemolytischen Wirksamkeit auch zusammen mit Saponin eine ganz erhebliche Förderung der Haemolyse ergab.

Es erweckt den Anschein, als ob bei diesen beiden Beispielen die Unterschiede in dem Einfluß auf die Saponin-Haemolyse auch auf die Unterschiede in der haemolytischen

Wirksamkeit der beiden Pharmaka zurückgeführt werden könnten. Dies ist aber nicht möglich, wenn man das Synthalin mit dem Pilocarpin vergleicht, das an und für sich eine schwache haemolytische Wirksamkeit aufweist, zusammen mit Saponin jedoch fast die gleiche Wirkungssteigerung ergibt, wie sie beim Synthalin mit Saponin zusammen zum Ausdruck kommt. Im übrigen wird die Deutung dieser Befunde dem Abschnitt III (s. S. 32) vorbehalten.

Die Wirkung des Coffeins fällt ganz aus dem Rahmen der bisher besprochenen Ergebnisse. Zunächst zeigt das Coffein in einer Konzentration 1:100 keine eigene haemolytische Wirksamkeit. Mit Saponin zusammengebracht ergibt sich eine deutliche Hemmung der haemolytischen Eigenschaft des Saponins. Um diese Verzögerung der Saponin-Haemolyse durch Coffein, die G. R. Zanda [8]) bereits beobachtete, deutlicher hervorzuheben, ließ ich Coffein mit einer Saponinendkonzentration 1:20000 zusammen auf rote Blutkörperchen einwirken und konnte dadurch die Beobachtungen Zanda's erneut betätigen.

Tabelle 7. (s. S. 23).

Aus der Tabelle 7 ergibt sich, daß unter den angeführten nichtalkaloidischen Substanzen, die weder Fluoreszenz noch Lumineszenz zeigen, ganz wesentliche Wirkungsunterschiede in Bezug auf die eigene haemolytische Wirksamkeit wie auch auf die Saponinhaemolyse bestehen.

Das chemisch zu den Alkoholen zu rechnende Avertin weist eine an sich haemolytische Wirksamheit und zusammen mit Saponin eine wesentliche Förderung dieser Haemolyse auf. Pharmakologisch entspricht also seine Wirkung auf die roten Blutkörperchen derjenigen vieler oben erwähnter Substanzen mit und ohne Fluoreszenz.

Aus der Tabelle 7 geht ferner hervor, daß Kupfersulfat, Kalium arsenicosum und Acidum tannicum in

Tabelle 7.

Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch nicht fluoreszierende und nicht lumineszierende Pharmaka.
(b. nicht-alkaloidische Substanzen).

1.	2.	3.	4.	5.
Pharmakon	ohne Saponin	mit Saponin	Saponin kontrolle	Blut-kontrolle
Avertin:				
1 : 100	H + 6 '	H + 3'	H — 13 h	H — 24 h
1 : 200	H + 5 h	H + 28'		
1 : 500	H — 24 h	H + 3 h 30'		
1 : 1 000	H — 24 h	H + 9 h 30'		
Kupfersulfat:				
1 : 1 000	braun, ausgefl.	braun, ausgefl.	H — 4 h	H — 22 h
1 : 10 000	" "	" "		
1 : 100 000	H — 5 h	H + 50 '		
1 : 200 000	H — 24 h	H + 4 h		
Kalium arsenicosum:	beides ausgeflockt		H + 9 h	H + 24 h
1 : 1 000	H — 24 h	H + 9 h		
1 : 10 000	H — 24 h	H + 9 h		
Acidum tannicum:				
1 : 200	in 2 ' aus-	in 2 ' aus-	H + 9 h	H + 24 h
1 : 2 000	in 10 ' ge-	in 10 ' ge-		
1 : 3 000	in 24 h flockt	in 10 h flockt		
1 : 10 000	in 24 h "	H + 9 h		
1 : 100 000	——	H + 24 h		
1 : 200 000	——	H + 24 h		
1 : 2 000 000	——	H + 24 h		
Harnstoff:				
1 : 100	H — 25 h	H + 10 h	H + 10 h	H + 24 h
1 : 200	H — 25 h	H + 10 h		
1 : 500	H — 25 h	H + 10 h		
1 : 1 000	H — 25 h	H + 10 h		

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse, Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten (') bzw. Zeit in Stunden (h).

relativ hohen Dosen eine Braunfärbung und Ausflockung der Blutkörpercheneiweißsubstanzen beziehungsweise eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten (nach W. Heubner = totale Zytoptose: H. Handovsky und W. Heubner [9]) sowohl ohne wie auch mit Saponinzusatz herbeiführen.

Dagegen wirkte Acidum tannicum 1:10000 mit Saponin 1:30000 zusammen genau so wie das Saponin 1:30000 für sich allein auf rote Blutkörperchen ein; die Haemolyse trat in beiden Reihen in 9 Stunden auf. In den Versuchen, wo die Gerbsäureendkonzentration 1:100000 und weniger (bis 1:2000000) betrug, sah ich die Saponin-Haemolyse, die für sich allein in 9 Stunden auftrat, wesentlich gehemmt. In diesen Versuchen wurde die Haemolyse erst in 24 Stunden festgestellt. Diese merkwürdige Erscheinung, die ich bei sonst keinem der untersuchten Pharmaka nachweisen konnte, beobachtete auch Handovsky und Masaki [10]. Die Deutung dieses Vorganges werde ich in der Besprechung zu geben versuchen.

Aus der Tabelle 7 könnte man schließen, daß der Harnstoff in einer Konzentration 1:100 und schwächer auf die Saponinhaemolyse keinen Einfluß ausüben würde. Nahm ich nun zu meinen Versuchen bei gleichbleibender Saponinkonzentration 1:30000 stärkere Harnstofflösungen, so stellte ich stets fest, daß bei gleichzeitiger Einwirkung höherer Harnstoffkonzentrationen (1:100 und höher) die Saponin-Haemolyse zeitlich ganz erheblich später eintrat als bei der Einwirkung von Saponin allein auf Erythrocyten. Deshalb nahm ich nun als Saponin-Endkonzentration eine Saponinlösung 1:20000 (wie aus Tabelle 8 ersichtlich) und führte jeden Einzelversuch sowie sämtliche Kontrollen in fünffacher Ausführung durch.

Tabelle 8. (s. S. 25).

Tabelle 8.

Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch Harnstoff (bei einer Saponinkonzentration 1 : 20000).

1.	2.	3.	4.	5.
Konzentration	ohne Saponin	mit Saponin	Saponinkontrolle	Blutkontrolle
Harnstoff:				
1 : 20	H — 50 h	H + 50 h	H + 105 '	H — 50 h
1 : 40	„	H + 9 h		
1 : 100	„	H + 130 '		
1 : 200	„	H + 105 '		
1 : 2000	„	H + 105 '		
1 : 10000	„	H + 105 '		

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—5 = Zeit in Minuten (') bez. Zeit in Stunden (h).

Aus der Tabelle 8 geht deutlich hervor, wie gewaltig der zeitliche Unterschied auch hier bei Harnstoffkonzentrationen 1:100 und höher mit Saponin zusammen sich bei der Haemolyse auswirkt. So tritt die Saponin-Haemolyse mit Harnstoff 1:20 nahezu 48 Stunden später auf als die mit Saponin allein.

Um weiter diese bedeutende Hemmung der Saponin-Haemolyse durch Harnstoff, die bisher in der Literatur nicht bekannt ist, zu erforschen, brachte ich Harnstoff zusammen mit einem Alkaloid und Saponin auf rote Blutkörperchen zur Einwirkung. Zur genauen Kontrolle der Versuchsreihen wurde auch hier jeder Einzelversuch in zwei Ausführungen vorgenommen, um möglichst fehlerfreie Ergebnisse zu erhalten.

Tabelle 9. (s. S. 26).

In der Tabelle 9 zeigt das Codein. phosphor., das in einer Konzentration 1:500 und weniger nicht über eine eigene haemolytische Wirksamkeit verfügt, mit Saponin zusammen eine erhebliche Beschleunigung der Haemolyse. Diese Haemolysebeschleunigung unterliegt, mit Harnstoff

Tabelle 9.

Beeinflussung der Saponin-Haemolyse durch Harnstoff mit einem Alkaloid zusammen (bei einer Saponinkonzentration 1:20 000 und einer Harnstoffkonzentration 1:40).

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Pharmakon	Pharmakon + Harnstoff + Saponin	Pharmakon + Harnstoff	Pharmakon + Saponin	Harnstoff + Saponin	Pharmakon-kontrolle	Harnstoff-kontrolle	Saponin-kontrolle	Blutkontrolle
Codein. phosph.								
1: 500	H + 9'	braun, H-28h	H + 6'	H + 160'	braun, H-28h	H — 28 h	H + 107'	H — 28 h
1: 1000	H + 23'	„	H + 8'					
1: 2000	H + 75'	„	H + 20'					
1: 5000	H + 115'	„	H + 69'					
1: 10000	H + 170'	„	H + 69'					
1: 100000	H — 4h	„	H + 107'					
1: 1000000	H — 4h	„	H + 107'					
Papaverin.HCl								
1: 200	H + 17'	braun, H+45'	braun, H+43'	H + 160'	braun, H+25'	H — 28 h	H + 107'	H — 28 h
1: 400	H + 23'	„ H+120'	„ „		„ H+90'			
1: 800	H + 9'	„ H+ 5h	H+25'		„ H+4h50'			
1: 1000	H + 9'	„ H+17h	H+25'		„ H+5h			
1: 2000	H + 23'	„ H+20h	H+30'		„ H+29h			
1: 5000	H + 72'	„ H—28h	H+56'		„			
1: 10000	H + 90'	„ „	H+63'		„			
1: 50000	H — 2h	„ „	H+93'		„			
1: 100000	H — 2h	„ „	H+93'		„			

Anmerkung: H + = Haemolyse, H — = keine Haemolyse
Zahlen in Spalte 2—9 = Zeit in Minuten ('), bzw. Zeit in Stunden (h).

zusammengebracht, so sehr den durch diesen herbeigeführten hemmenden Faktoren, daß selbst eine sehr deutliche Haemolyseverzögerung von über vier Stunden durch das Harnstoff-Codein-Saponingemisch bei einer Codeinkonzentration 1:1 000 000 ins Auge fällt. Andererseits scheint es sich bei diesem Vorgang um einen Synergismus zwischen Codein und Saponin zu handeln. Denn das Codein-Saponingemisch (bei einer Codeinkonzentration 1:10000 und weniger) haemolysiert in Vergleich zur Saponinhaemolyse allein und in Vergleich zur Harnstoff-Saponin-Haemolyse schneller; dagegen bewirkt Codein mit Harnstoff und Saponin zusammen einen zeitlich wesentlich späteren Eintritt, trotzdem einmal das Harnstoff-Saponin-, zum anderen das Codein-Saponingemisch früher haemolysiert.

Die gleichen Verhältnisse sieht man bei dem Papaverin-Harnstoff-Saponingemisch in Bezug auf die Haemolyse, soweit es sich in dem Gemisch um eine Papaverinkonzentration von 1:2000 und darunter handelt. Betrachtet man nun in Tabelle 9 die ersten vier Haemolysewerte des Papaverin-Harnstoff-Saponingemisches (also bei einer Papaverinkonzentration 1:1 000 und darüber), so fällt sofort auf, daß die Haemolyse durch die Anwesenheit von Harnstoff nicht etwa verzögert, sondern sogar bescheunigt wird.

In dem Gemisch der 3 Pharmakonlösungen zusammen ergibt sich erst bei einer Papaverinkonzentration von etwa 1:2000 der Umschlagspunkt, wo nach der Seite der höheren Papaverinkonzentration der Harnstoff die Saponin-Haemolyse beschleunigt, nach der Seite der schwächeren Papaverinkonzentration jedoch die hemmende Wirkung des Harnstoffs auf die Saponin-Haemolyse deutlich hervortritt. Die Deutung dieser Befunde werde ich in Abschnitt III zu geben versuchen.

Um einen Überblick über alle in den Abschnitten 1-3

besprochenen Untersuchungen in gekürzter Form zu ermöglichen, habe ich im folgenden sämtliche untersuchten Pharmaka alphabetisch in einem Verzeichnis vereinigt. Dieses enthält Angaben über etwaige Fluoreszenz und Lumineszenz, über eigene haemolytische Wirksamkeit des jeweiligen Pharmakon, sodann über die Förderung, bzw. Verzögerung der Saponin-Haemolyse. Diese Zusammenstellung ist daher als eine Generalübersicht anzusehen. Die Konzentration der Pharmaka, bei der die Lumineszenz geprüft wurde, wird hier nicht angegeben; dieses ist vielmehr aus den Kapiteln über Fluoreszenz und Lumineszenz zu ersehen.

Zusammenstellung der untersuchten Pharmaka.

1.	2.	3.	4.	5.	6.
Pharmakon	Fluoreszenz	Lumineszenz	Eigene haemolytische Wirksamkeit	Haemolyse-steigerung bei Saponinzusatz	Haemolyse-hemmung bei Saponinzusatz
1. Acedicon	— —	— —	++	+++	—
2. Acidum tannicum	— —	— —	—	—	++++
3. Acoin	grün	gelblich-grün	+++	++++	—
4. Aeskulin	stark tiefblau	stark blau	++	++++	—
5. Alypin	— —	— —	++	+++	—
6. Arecolin. hydrobrom.	— —	— —	—	+++	—
7. Avertin	— —	— —	++	+++	—
8. Berberin. sulfuric.	— —	schwach grün	—	+++	—
9. Brucin. nitric.	— —	deutlich blau-grün	++	++	—
10. Chinidin. sulfuric.	schwach blau	stark blau	+++	++++	—
11. Chinin. hydrochlor.	blau	stark blau	+++	++++	—

1.	2.	3.	4.	5.	9.
Pharmakon	Fluoreszenz	Lumineszenz	Eigene haemolytische Wirksamkeit	Haemolyse-steigerung bei Saponinzusatz	Haemolyse-hemmung bei Saponinzusatz
12. Cinchonin. sulfuric.	schwach blau	blau	+++	++++	—
13. Cocain. hydrochlor.	—	—	++	+++	—
14. Codein. phosphoric.	—	schwach grün	+++	+++	—
15. Coffein. puriss.	—	—	—	—	+++
16. Coniin. hydrobromic.	—	—	++	+++	—
17. Dicodid. bitartaric.	—	—	+++	++++	—
18. Dilaudid.	—	schwach grün	+	++	—
19. Emetin. hydrochlor.	schwach, aber deutlich blau	stark hellblau	+	++++	—
20. Eosin gelb (D.A.B. 6)	stark grün	grün-gelb deutlich	—	—	—
21. Eucain	—	blau-grün	++	+++	—
22. Fluorescein	stark grün	grün	—	—	—
23. Gelsemin. hydrochlor.	—	—	—	++	—
24. Guanidin. carbonic.	—	—	+++	++++	—
25. Harnstoff	—	—	—	—	++
26. Heroin. hydrochlor.	—	deutlich blau-grün	++	+++	—
27. Hydrastin. hydrochlor.	blau	stark hell-blau	+++	++++	—
28. Hydrastinin. hydrochlor.	stark blau	sehr stark hellblau	+	+++	—
29. Kalium arsenicosum	—	—	—	—	—
30. Kupfersulfat	—	—	—	++++	—

1.	2.	3.	4.	5.	9.
Pharmakon	Fluoreszenz	Lumineszenz	Eigene haemolytische Wirksamkeit	Haemolyse-steigerung bei Saponinzusatz	Haemolyse-hemmung bei Saponinzusatz
31. Larocain (Roche)	—	—	++	+++	—
32. Morphinum hydrochlor.	—	—	—	+++	—
33. α-ß-Naphtho-2.3-Diphenyl-1.2.3-Triazo-liumchlorid.	sehr stark blau-grün	meergrün	++	+++	—
34. Narcein. hydrochlor.	—	schwach blau	+++	+++	—
35. Narcotin. sulfuric.	—	blau-grün	++	++++	—
36. Nicotin. purum	—	deutlich blau	++++	++++	—
37. Novokain. hydrochloric.	—	—	+	+++	—
38. Panthesin S. F. 147.	—	—	+++	++++	—
39. Pantocain. hydrochlor.	—	—	+++	+++++	—
40. Papaverin. hydrochlor.	—	schwach gelb	+++	++++	—
41. Paracodin. bitartaric.	—	—	+++	++++	—
42. Percain. hydrochlor.	—	sehr stark blau-violett	+++	++++	—
43. Pilocarpin. hydrochlor.	—	—	++	++++	—
44. Psicain	—	—	+++	++++	—
45. Rivanol	stark grün	stark grün	—	+++++	—
46. Scoparin (Merck)	—	schwach grün	—	++++	—

1.	2.	3.	4.	5.	6.
Pharmakon	Fluoreszenz	Lumineszenz	Eigene haemolytische Wirksamkeit	Haemolyse-steigerung bei Saponinzusatz	Haemolyse-hemmung bei Saponinzusatz
47. Spartein. sulfuric.	—	—	+++	+++	—
48. Stovain. hydrochlor.	—	—	++	+++	—
49. Strychnin. nitric.	—	—	++	+++	—
50. Stypticin	schwach grün-gelb	deutlich grün-gelb	+	++	—
51. Subcutin	—	schwachblau	+++	++++	—
52. Sympatol	—	—	++	+++	—
53. Synthalin	—	—	+++	++++	—
54. Synthalin-B.	—	deutl. violett	+++	+++++	—
55. Thebain. hydrochlor.	—	—	++	+++	—
56. Theobromin	—	—	—	—	—
57. Trypaflavin (D. A. B. 6)	stark grün	grün	++	++++	—
58. Yohimbin. hydrochlor.	—	stark blau	+++	+++	—

Anmerkung:

\+ = Haemolyse bei Lösungen 1 : 50 — 1 : 100
++ = Haemolyse bei Lösungen 1 : 100 — 1 : 1 000
+++ = Haemolyse bei Lösungen 1 : 1 000 — 1 : 10 000
++++ = Haemolyse bei Lösungen 1 : 10 000 — 1 : 100 000
+++++ = Haemolyse bei Lösungen 1 : 100 000 — 1 : 1 000 000

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Über die Haemolyse und ihr Zustandekommen ist schon viel geschrieben worden. Aus der Fülle der Theorien sind am einleuchtendsten die von Höber [11] und Liesegang [12] Chandra, Roy und Mitra [13], Suzue [14], Pietreu, Chrétien [15], Sen und Basu [16].

Der Ansicht z. B. von Neuberg und Reicher [17] die sich Halberkann [18] zu eigen gemacht hat, wonach die haemolytischen Substanzen in haemolytische Fermente und physikalisch oder chemisch wirkende Stoffe (Alkalien, Säuren, Äther, Wasser, Saponin) eingeteilt werden, kann ich mich nicht anschließen.

Vor allem glaube ich aus meinen Versuchen zu der Auffassung berechtigt zu sein, daß ich mit Suzue (l. c.) eine besondere Saponinform neben der Säure- und Basenform für die Haemolyse annehme. Da das von mir benutzte Quillaja-Saponin „Merck" in den meisten meiner Versuche zusammen mit den angeführten Pharmaka die Haemolyse stark beschleunigt, muß eine Schädigung der Erythrocyten durch das Saponin erfolgen, vielleicht in der Form, daß das Saponin die Zellmembran vergrößert. Allerdings sind viele Forscher, z. B. Ransom [19], Mond [20], Kofler [4], Comandon und de Foubrune [21], sowie Kobert [3] der Auffassung, daß der Angriffspunkt des Saponins die Lipoide, insbesondere das Cholesterin, bilden. Handovsky und Masaki [10] sehen in der Saponinwirkung eine Oberflächenwirkung.

Bei meinen Versuchen mit fluoreszierenden und lumineszierenden Substanzen mit und ohne Saponin sah ich, in Bezug auf ihre Einwirkung auf rote Blutkörperchen, keine Unterschiede. Neuerdings jedoch soll nach A. Jodlbauer [22] ein Einfluß von Lichtsensibilisatoren z. B. von Eosin, auf die haemolytische Wirkung von Stoffen der Filixsäure-Gruppe vorhanden sein.

Die quantitativen Unterschiede einzelner Pharmakonwirkungen auf die Steigerung der Saponinhaemolyse wurden schon oben erwähnt, wenn auch einmal die betreffenden Pharmaka allein mit Blutkörperchen zusammengebracht selbst über eigene haemolytische Wirksamkeit verfügten, in anderen Fällen aber nicht. Diese z. B. auf Seite 22 angeführten Versuchsergebnisse (Synthalin - Pilocarpin) geben mir zu der Annahme Anlaß, daß die roten Blutkörperchen irgendwie durch das jeweilige Pharmakon geschädigt sind, ohne daß es nun gerade zu dem Vorgang der Haemolyse kommen muß. Diese „Gleichgewichtsstörung" der Erythrocyten kann sich — abgesehen von der Haemolyse — einmal in einer erhöhten Senkungsgeschwindigkeit (= Zytoptose nach Heubner (1. c.)) äußern, oder in einer Zusammenballung, oder in Änderungen der Oberflächengestaltung und = Größe und nicht zuletzt in einer Art Gerinnung, bzw. Ausflockung der Blutkörpercheneiweißsubstanz und Veränderung des Blutfarbstoffes (z. B. Braunfärbung), die gerade bei Einwirkung hoher Pharmakonkonzentrationen auf rote Blutkörperchen zu beobachten ist und sicherlich auf einer Salz- bzw. Ionenwirkung beruht.

Die Steigerung der haemolytischen Wirkung von Chinin durch Saponin war schon durch Rusznyak [23]) bekannt, die dann Moldevan [24]) auch an Colpidien zeigte. Rohde [25]) glaubte, die Steigerung der Chininwirkung durch Saponin anzunehmen. Es ergibt sich hier also, wie ich auch in meinen Versuchen bestätigte, eine Art Synergismus. Wahrscheinlich ist es so, daß sowohl Chinin wie auch Saponin für sich die Blutzelle schädigen und, zusammengebracht, sich in ihrer Wirkung in vielen auch von mir belegten Beispielen, zum Teil sehr auffällig, potenzieren. Da nach Bürgi [26]) eine Potenzierung nur beim Zusammenwirken solcher Pharmaka zustande kommt, die einen verschiedenen Angriffspunkt haben, könnten meine Befunde

als Beweis dafür angesehen werden, daß die Wirkung des Saponin einerseits und die der untersuchten Pharmaka andererseits wesensverschieden ist.

In diesem Zusammenhang muß auch darauf hingewiesen werden, daß schon von Kofler [4], Patschacher [27] Annau und Hergloz [28] eine Resorptionssteigerung und Potenzierung der Alkaloide in Gegenwart von Saponin festgestellt worden ist. Es wäre also daran zu denken, ob nicht bei den Blutkörperchen die Verhältnisse ähnlich liegen, und zwar derart, daß die Alkaloide, zusammen mit Saponin zugeführt, in stärkerem Maße in die Blutzellen einzudringen vermögen, und daß dadurch die wirksame Konzentration im Innern der Blutkörperchen wesentlich gesteigert wird.

Die Tannin-Saponinwirkung auf die Haemolyse, die ich beobachtete, entspricht derjenigen von Handovsky und Masaki [10] und Handovsky und Heubner [9]. Diese Forscher glauben, daß das Tannin in geringen Konzentrationen die Permeabilität der roten Blutzellen vermindert, wodurch eine Hemmung der Saponin-Haemolyse bewirkt wird, was ich ebenfalls feststellen konnte. Die gleiche Beobachtung machte Gaisböck [29], der bei Versuchen mit dem Saponin der Radix primulae das Ausbleiben der Haemolyse feststellte und diese Ursache auf den hohen Gerbstoffgehalt zurückführte, wodurch die Erythrocytenoberfläche für das Saponin undurchlässig gemacht wurde. Ähnliches berichtet Simon [30], nämlich, daß Wismut die roten Blutkörperchen vor Einwirkungen schützt, die bei Digitonin Haemolyse herbeiführen.

Zuletzt wäre die eigentümliche Wirkung des Coffeins und die des Harnstoffs zu besprechen.

In meinen Versuchen zeigten Coffein und Harnstoff keine eigene haemolytische Wirksamkeit auf rote Blutkörperchen. Beide Pharmaka bewirken in hohen Konzentrationen mit Saponin zusammen eine ganz erhebliche Hemmung des Haemolyseeintrittes. Die hemmende Wirkung

des Tannins auf die Saponin-Haemolyse ist schon oben erwähnt, die des Coffeins von Zanda [8]) bereits beschrieben, aber nicht gedeutet. Als weitere, die Saponin-Haemolyse hemmende Pharmaka wurden angegeben: das Cerchlorid von Hara [31]) und das Cephalin von Mitomo u. Sasaki [32]).

Da das Coffein u. der Harnstoff chemisch immerhin verwandt sind, war es naheliegend, z. B. das Theobromin ebenfalls auf eine vielleicht hemmende Wirkung zu prüfen. Beim Theobromin konnte ich aber weder einen fördernden noch hemmenden Einfluß auf die Saponinhaemolyse feststellen.

Den Mechanismus der Saponinhaemolysehemmung durch Coffein und Harnstoff glaube ich nun darin zu sehen, daß die Permeabilität der roten Blutkörperchen durch höhere Konzentrationen dieser Pharmaka eine Verminderung erfährt, vielleicht gerade im erhöhten Maße durch Harnstoff, der ja im Organismus nach Baur [33]) eine bedeutend größere Rolle zu spielen scheint, als man bisher annahm. Ob nun der Harnstoff in verschiedenen Organsystemen einmal verdichtend (z. B. auf die Poren roter Blutkörperchen), dann aber auch porenerweiternd (z. B. im Bereich des Darmtraktus und der Nieren)wirken kann, ist noch nicht völlig geklärt.

Um noch besser die Wirkungsweise des Harnstoffs zu studieren, hatte ich Versuche mit einem Codein-Harnstoff-Saponin- und einem Papaverin-Harnstoff-Saponingemisch angestellt.

Bei den Codeinreihen sah ich prompt, wie die Codein-Saponin-Haemolyse den Kontrollen gegenüber beschleunigt war. Bei Harnstoffzusatz trat auch mit Sicherheit die erwartete Verzögerung der Haemolyse ein.

Dagegen zeigte sich aber auch bei den Reihen mit dem Papaverin-Harnstoff-Saponingemisch eine ganz besondere Wirkung.

Bei der Papaverin-Harnstoff-Saponin-Haemolyse sah ich noch den erwarteten Effekt: Die zeitliche Verzögerung

der Haemolyse gegenüber der Papaverin-Saponin-Haemolyse, der Saponin-Haemolyse und der Papaverin-Haemolyse.

Bei dem Papaverin-Harnstoff-Saponingemisch waren nun die Ergebnisse so, daß die Haemolysewerte bei einer Papaverinkonzentration 1:200 bis 1:1000 statt der erwarteten Hemmung eine Beschleunigung zeigten, daß die Werte sich bei einer Papaverinkonzentration 1:2000 für das Papaverin-Harnstoff-Saponingemisch u. die Papaverin-Saponin-Haemolyse in Bezug auf die Zeit entsprachen und schließlich, daß erst bei Papaverinkonzentrationen von 1:5000 und weniger die erwartete Hemmung eintrat.

Ich kann mir diesen Vorgang nur so erklären, daß zunächst zwei haemolytisch wirkende Systeme: Papaverin und Saponin auf die Erythrocyten einwirken. Der Harnstoff schädigt nun seinerseits auch die roten Blutkörperchen, wenn er auch, wie ich oben anführte, meiner Auffassung nach die Permeabilität dieser Zellen vermindert. Zu der Einwirkung der zwei haemolytischen Pharmaka, von denen eins zunächst in starker Konzentration zugeführt wurde, auf das rote Blutkörperchen kommt die schädigende Harnstoffporenwirkung noch hinzu: infolgedessen Beschleunigung der Haemolyse statt Hemmung. In dem Augenblick, wo die Papaverinkonzentration 1:2000 beträgt, halten sich Harnstoff 1:40 und Papaverin 1:2000 die Wage,- und erst bei schwächeren Papaverinkonzentrationen kommt nun die Harnstoffwirkung so zur Entfaltung, daß das Saponin nicht mehr wie vorher auf die Blutzelle einwirken kann.

Ich kann mir aber auch denken, daß die hemmende Wirkung des Harnstoffs auf die Saponin-Haemolyse in diesem Fall durch die fördernde des Papaverins aufgehoben oder gebunden und bei höheren Papaverinkonzentrationen infolgedessen übertönt wird. Vielleicht liegen ähnliche Verhältnisse bei der Harnstoff-Chinin-Haemolyse vor, die Luger [34]) mitteilt.

IV. Zusammenfassung.

In 189 Versuchsreihen mit 2472 Einzelversuchen wurden insgesamt 58 Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkung auf rote Blutkörperchen (defibriniertes Rinderblut) im Haemolyseversuch bei 37° Cels. geprüft, und zwar die fluoreszierenden und lumineszierenden sowie die nur lumineszierenden Pharmaka im Licht und im Dunkeln. Bei allen Pharmaka wurde sowohl die den Substanzen eigene haemolytische Wirksamkeit wie auch die Beeinflussung der Wirkung unterschwelliger Saponinkonzentrationen auf die Haemolyse untersucht.

Fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka wirken im Licht wie im Dunkeln auf rote Blutkörperchen (ohne Saponinzusatz) qualitativ und quantitativ gleich; im übrigen ist die haemolytische Wirksamkeit einzelner Pharmaka sehr verschieden.

Fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka in Verein mit unterschwelligen Saponinkonzentrationen zeigen, mit roten Blutkörperchen zusammengebracht, ebenfalls im Licht und im Dunkeln übereinstimmende Wirkung. Gegenüber den Versuchen ohne Saponin tritt hierbei aber eine bedeutende, zum Teil außerordentlich starke Beschleunigung des Haemolysevorganges ein. Quantitativ wirken die fluoreszierenden und lumineszierenden Pharmaka verschieden stark: Da Pharmaka mit starker Fluoreszenz (Esoin, Fluorescein) bedeutend schwächer wirken als solche mit geringer Fluoreszenz, und da sich im Licht keine Verstärkung der Wirkung ergeben hat, kann als Ursache der Haemolysebeschleunigung eine Sensibilisierung der roten Blutkörperchen durch die Fluoreszenzeigenschaften für die schädigenden Einflüsse des Lichtes nicht angenommen werden.

Lumineszierende, nicht fluoreszierende Pharmaka verhalten sich wie solche mit Fluoreszenz **und** Lumineszenz.

Auch hier kann die Lumineszenzeigenschaft aus den gleichen Gründen, wie im vorigen Abschnitt erwähnt, nicht als Ursache der Haemolyseförderung angesehen werden.

Nicht fluoreszierende **und** nicht lumineszierende Pharmaka, in erster Linie Alkaloide, aber auch chemisch andersartige Stoffe, können, zusammen mit unterschwelligen Saponinkonzentrationen an roten Blutkörperchen zur Einwirkung gebracht, eine ebenso große Steigerung des Haemolysevorganges hervorrufen wie fluoreszierende und lumineszierende Pharmaka. Dies ist als weiterer Beweis dafür anzusehen, daß den Fluoreszenz- bzw. Lumineszenzeigenschaften der fluoreszierenden bzw. lumineszierenden Pharmaka keine Bedeutung für die Förderung der Saponin-Haemolyse zukommen kann.

Von den geprüften nicht fluoreszierenden **und** nicht lumineszierenden Pharmaka verhalten sich abweichend: das Theobromin, das Coffein, der Harnstoff und das Acidum tannicum.

Das Theobromin verfügt weder über eine haemolytische Wirksamkeit noch wirkt es, mit Saponin zusammengebracht, in haemolyseförderndem bzw. -hemmendem Sinne.

Das Coffein und inbesondere der Harnstoff bedingen eine Hemmung der Saponin-Haemolyse.

Harnstoff, zusammen mit einem Alkaloid und Saponin auf rote Blutkörperchen zur Einwirkung gebracht, bewirkt entweder Hemmung (z. B. Codein+Harnstoff+Saponin) oder aber Förderung (z. B. Papaverin+Harnstoff+Saponin) der Haemolyse bei hohen Papaverinkonzentrationen. Bei niedrigen Papaverinkonzentrationen (von 1:5000 u.weniger) zeigt sich dagegen eine deutliche Hemmung der Saponin-Harnstoff-Papaverin-Haemolyse. Ohne Gegenwart von Saponin wird die haemolytische Wirksamkeit des Papaverin in allen Fällen durch den Harnstoff gehemmt.

Acidum tannicum wirkt in sehr niedrigen Konzentrationen hemmend auf die Saponin-Haemolyse.

Es wird versucht, eine Deutung für die Bedingungen der angeführten Haemolyseversuche zu geben.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. med. Otto Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. med. Max Baur für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut und für das lebhafte Interesse an den Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank aus.

Schriftennachweis:

1. **Geßner,** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 142, S. 62, 1929. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 33, S. 277, 1929.
2. **Pick u. Amsler,** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 82, 1917.
3. **Kobert,** Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 23, S. 233, 1887. Abderhalden, Lehrbuch d. biochem. Arbeitsmethoden, Bd. 9, S. 24, 1919. Heffter's Handb. d. exp. Pharmakol., 1924.
4. **Kofler,** Die Saponine, Verlag Springer, Wien 1927 Protoplasma (Berlin) 7, 106, 1929. zit. nach Berichte ü. d. ges. Physiologie u. exp. Pathoolgie, Bd. 52, S. 49, 1930.
5. **Rywosch,** Pflügers Arch., Bd. 116, S. 128.
6. **Cucco,** zitiert n. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 51, S. 829, 1929.
7. **Jarisch,** Pflügers Arch., Bd. 186, S. 299.
8. **Zanda,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 57, S. 345. 1931.
9. **Handovsky u. Heubner,** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 99, S. 123, 1923.
10. **Handovsky u. Masaki,** Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 100, S. 257, 1923. Kli. Wo. 1923, II, S. 1838.
11. **Höber,** Physikal. Chem. d. Zelle u. d. Gewebe, 1926.
12. **Liesegang,** Biol. Kolloidchemie, 1928,
13. **Chandra, Roy u. Mitra,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol., Bd. 53, S. 234, 1930.
14. **Suzue,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 45, S. 583, 1928.
15. **Piettre u. Chrétien,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. Bd. 44, S. 662, 1928.
16. **Sen u. Basu,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Bd. 54, S. 382, 1930.
17. **Neuberg u. Reicher,** Biochem. Ztschr. 4, 291, 1907.
18. **Halberkann,** Biochem. Ztschr. Bd. 19, S. 310, 1909.
19. **Ransom,** Dtsch. Med. Wo. 1901, S. 194.
20. **Mond,** Pflügers Arch. Bd. 209, S. 499, 1925.
21. **Comandon u. Toubrune,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. Bd. 55, S. 773, 1930.

22. **Jodlbauer,** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 164, S. 457, 1932.
23. **Rusznyak,** Biochem. Ztschr., Bd. 104, S. 9, 1920.
24. **Moldevan,** Biochem. Ztschr. Bd. 47, S. 421, 1912.
25. **Rohde,** Heffter's Handb. d. exp. Pharmakol., 1924.
26. **Bürgi,** zit. n. Meyer u. Gottlieb, exp. Pharmakol, 7. Aufl., 1925.
27. **Patschacher,** Arch. f. exp. Pathol u. Pharmakol., Bd. 134, S. 213, 1928.
28. **Annau u. Hergloz,** Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 127, S. 93, 1928.
29. **Gaisböck,** Kli. Wo. 1924, I, S. 474.
30. **Simon,** Biochem. Ztschr., Bd. 159. S. 424, 1925.
31. **Hara,** Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 100, S. 217, 1923.
32. **Mitomo u. Sasaki,** zit. n. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. Pharmakol. Bd. 53. S. 130. 1930.
33. **Baur,** Verhdlg. d. D. Pharmakol. Ges. 11. Tag. S. 104, 1932.
34. **Luger,** Biochem. Ztsch., Bd. 117, S. 144, 1921.

Lebenslauf

Am 22. Juni 1906 wurde ich, Helmut Jung, als Sohn des Metzgermeisters Wilhelm Jung und seiner Ehefrau Emilie, geb. Giebeler, zu Siegen geboren. Nach fünfjährigen Besuch der Volksschule trat ich in die Sexta des Realgymnasiums zu Siegen ein, wo ich bis zur Untersekunda blieb. Danach besuchte ich das Realgymnasium zu Betzdorf und erhielt dort am 17. 3. 1927 das Zeugnis der Reife. Anschließend widmete ich mich in Marburg dem Studium der Medizin und bestand dort am 1. 3. 1930 die ärztliche Vorprüfung. Die beiden folgenden Semester studierte ich in München. Vom Sommersemester 1931 an war ich wieder in Marburg immatrikuliert und bestand am 28. 1. 1933 die ärztliche Prüfung. Im Wintersemester 1931/32 bis Wintersemester 1932/33 war ich im Pharmakologischen Institut der Universität Marburg mit den vorliegenden Untersuchungen beschäftigt. Seit dem 29. 1. 33 bin ich an dem gleichen Institut als Medizinalpraktikant tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: Alverdes, Arndt †, v. Auwers, Baur, Boeminghaus, Brock, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Geßner, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrandt, Jacobshagen, E. Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Nauck, Naujoks, Neumann, Nordhausen, Pfannenstiel, Ruete, Schenk, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

In München: Albrecht, Boehm, Borst, Bumke, Döderlein, Edens, Engelhardt, Fahrig, Feßler, Forst, Gotthardt, Haeker, Heymann, Heilner, Jahrreis, Kämmerer, Fritz Lange I, Lexer, Fr. v. Müller, M. Müller, Neubauer, v. Pfaundler, Polano, E. v. Romberg, v. Seemen, Straub, Wanner, Wirz, Wymer, v. Zumbusch.